

# ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ) ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

**Κ. Τέμπος**

Δ/ντής ρευματολογικής κλινικής ΚΑΤ  
Αντιπρόεδρος ΕΡΕ

## ΤΥΠΟΙ ΜΣΑΦ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ανάλογα με τις σχετικές δράσεις τους στην COX-1 και την COX-2, ταξινομούνται στα **κλασικά ΜΣΑΦ** και στους **εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 (COX-2i)**.

Τα κλασικά ΜΣΑΦ αντιπροσωπεύουν τα παλαιότερα ΜΣΑΦ τα οποία αναστέλλουν και την COX-1 και την COX-2. Η αντιφλεγμονώδης δράση των ΜΣΑΦ θεωρείται ότι οφείλεται σε αναστολή της COX-2.

Η ασπιρίνη, σε μικρές δόσεις, καταστέλλει δυνητικά και μη αναστρέψιμα την COX-1 και σήμερα χρησιμοποιείται κυρίως για προφύλαξη από το έμφρακτο του μυοκαρδίου (ΜΙ), γι' αυτό και διαχωρίζεται από τα ΜΣΑΦ. Πάντως, σε μεγάλες δόσεις, χρησιμοποιείται ακόμα για την θεραπεία του οξέος ρευματικού πυρετού και της συστηματικής ΝΡΑ.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΕ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την σωστή θεραπεία με ΜΣΑΦ είναι η επιλογή του υποψήφιου που θα θεραπευθεί με ΜΣΑΦ με αυστηρά αντικειμενικά κριτήρια και του κατάλληλου ΜΣΑΦ για κάθε περίπτωση.

Ευθύς εξαρχής, από την θεραπεία με ΜΣΑΦ **αποκλείονται** οι ασθενείς που έχουν μία ή περισσότερες από τις παρακάτω καταστάσεις (**απόλυτες αντενδείξεις**):

## ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΣΑΦ

- Εγκυμοσύνη
- Γαλουχία
- Υπερευαισθησία (*βρογχόσπασμος, αγγειοοίδημα, κνίδωση, ρινίτιδα*) στην ασπιρίνη ή άλλα ΜΣΑΦ
- Οξύ βρογχικό άσθμα
- Ρινικοί πολύποδες
- Αναφυλακτικά φαινόμενα – βαριά αλλεργία στα ΜΣΑΦ
- Βαριά νεφρική/ηπατική ανεπάρκεια
- Καρδιακή ανεπάρκεια (*μέτρια έως σοβαρή*)
- Ισχαιμική καρδιοπάθεια/εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα

- Παλαιό/ενεργό γαστρικό/12δακτυλικό έλκος/γαστρεντερική αιμορραγία
- Ιστορικό πρωκτίτιδας ή πρόσφατη αιμορραγία από το ορθό (*υπόθετα*)
- Φλεγμονώδεις εντεροπάθειες (*ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn*)

### **ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΣΑΦ**

(Καταστάσεις όπου τα ΜΣΑΦ μπορούν να χορηγηθούν, αλλά με προσοχή)

- Μεγάλη ηλικία ασθενούς (>65 ετών)
- Ηπιες αλλεργικές εκδηλώσεις – ήπια δυσανεξία στα ΜΣΑΦ
- Ασθενείς με ρευματικά νοσήματα που παίρνουν πολλαπλά φάρμακα
- Ηπιες αιματολογικές διαταραχές (π.χ. *αναιμία*)
- Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα
- Ιστορικό γαστρικού/12δακτυλικού έλκους/γαστρεντερικής αιμορραγίας
- Νοσήματα ουροποιητικού
- Λοιμώξεις
- Υπέρταση
- Ασθενείς θεραπευόμενοι με αντιδιαβητικά αντιπηκτικά per os

### **ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΣΑΦ**

- Ποιο είναι το καλύτερο ΜΣΑΦ ;
- Ποιο ΜΣΑΦ θα προτιμήσουμε σε κάθε περίπτωση ;
- Είναι καλύτερα τα ΜΣΑΦ που αναστέλλουν την COX-2 ή τα κλασσικά ΜΣΑΦ ;

**Κριτήρια επιλογής ΜΣΑΦ (καταστάσεις που επηρεάζουν την επιλογή ενός συγκεκριμένου ΜΣΑΦ)**

1. Αποτελεσματικότητα
2. Ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων (αλληλεπιδράσεις)
3. Συνυπάρχοντα νοσήματα
4. Είδος νοσήματος στο οποίο απευθύνεται το ΜΣΑΦ
5. Ηλικία ασθενούς
6. Ασφάλεια

## **1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ΜΣΑΦ πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι είναι αδύνατο να προβλεφθεί το αποτέλεσμα ενός ΜΣΑΦ σ'έναν άνθρωπο. Τα ΜΣΑΦ μπορούν να προκαλέσουν σημαντική βελτίωση, ή ακόμα και κλινική επιδείνωση, ή να μην έχουν κανένα αποτέλεσμα. Ακόμα, δεν υπάρχει επιστημονική απόδειξη ποιο είναι το αποτελεσματικότερο ΜΣΑΦ, αν και ορισμένα φαίνεται ότι είναι καταλληλότερα από άλλα.

## **2. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

### **α) Ασθενείς θεραπευόμενοι ήδη με ΜΣΑΦ**

Ο συνδυασμός 2 ή περισσότερων ΜΣΑΦ μεταξύ τους δεν δικαιολογείται σε καμιά περίπτωση, γιατί μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας, χωρίς αντίστοιχη αύξηση της αποτελεσματικότητας.

Ο λόγος είναι ότι το ΜΣΑΦ που διαθέτει ισχυρότερη σύνδεση με τα λευκώματα του πλάσματος παρεκτοπίζει αυτό που έχει ασθενέστερη και επομένως δρά το ισχυρότερο, ενώ παράλληλα οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι προσθε-τικές και από τα 2 φάρμακα.

Η ιμπουπροφαίνη δεν πρέπει να συγχωρηγείται με μικρές δόσεις ασπιρίνης σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων (σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία) γιατί μειώνει την καρδιοπροστατευτική δράση της ασπιρίνης (στη θέση της μπορεί να χορηγηθεί ναπροξένη ή δικλοφενάκη).

### **β) Θεραπεία με άλατα λιθίου**

Πολλά ΜΣΑΦ (αζαπροαζόνη, δικλοφενάκη, ιμπουπροφαίνη, ινδομεθακίνη, μεφαιναμικό οξύ, ναπροξένη, παρεκοξίμπη, πιροξικάμη, βαλντεκοξίμπη), και πιθανώς όλα, μειώνουν την απέκκριση, και επομένως αυξάνουν την τοξι-κότητα, του λιθίου.

ΣΥΣΤΑΣΗ: Στενή παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό όταν ένα ΜΣΑΦ χορηγείται ή διακόπτεται – μείωση της δόσης του λιθίου κατά 50% εάν τα επίπεδά του αυξηθούν.

### **γ) Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI)/νο-ραδρεναλίνης**

Ο συνδυασμός ΜΣΑΦ ή μικρών δόσεων ασπιρίνης με SSRI ή βενλαφαζίνη (*Effexor*) συνοδεύεται από σημαντικά αυξημένη συχνότητα αιμορραγικών επεισοδίων από το ανώτερο ΓΕΣ<sup>8</sup>.

### **δ) Αντιπηκτικά per os (βαρφαρίνη)**

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν την αντιπηκτική δράση των per os χορηγούμενων αντιπηκτικών (αύξηση κινδύνου αιμορραγίας).

ΣΥΣΤΑΣΗ :

- Αποφυγή συγχωρήγησης ΜΣΑΦ με αντιπηκτικά
- Στενή παρακολούθηση INR πριν από την έναρξη ή την μεταβολή της δόσης του ΜΣΑΦ
- Προτίμηση σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2

### **ε) Κυκλοσπορίνη**

Η συγχωρήγηση των ΜΣΑΦ με κυκλοσπορίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας

ΣΥΣΤΑΣΗ :

- Παρακολούθηση επιπέδων καλίου
- Μείωση δόσης δικλοφενάκης (εάν χρησιμοποιείται) κατά 50%

### **στ) Διουρητικά**

Τα ΜΣΑΦ έχουν αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας και ανταγωνίζονται την δράση των διουρητικών.

Ο συνδυασμός ΜΣΑΦ με καλιοπενικά διουρητικά αυξάνει πιθανώς τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

ΣΥΣΤΑΣΗ : Παρακολούθηση των επιπέδων του Κ τον ορό.

### **ζ) Μεθοτρεξάτη (μικρές εβδομαδιαίες δόσεις)**

Πολλά ΜΣΑΦ (δικλοφενάκη, ιμπουπροφαίνη, ινδομεθακίνη, κετοπροφαίνη, μελοξικάμη και ναπροξένη) και πιθανώς τα περισσότερα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την απέκκριση, και επομένως τον κίνδυνο τοξικότητας, της μεθοτρεξάτης.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ :

- Αποφυγή χορήγησης ΜΣΑΦ την ημέρα/ες που χορηγείται η μεθοτρεξάτη
- Αποφυγή χορήγησης νεφροτοξικών ΜΣΑΦ (π.χ. ινδομεθακίνης)

**η) Σουλφονουλορίες**

Τα ΜΣΑΦ αυξάνουν την δράση των σουλφονουλοριών, δηλ. μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία.

ΣΥΣΤΑΣΗ: Παρακολούθηση σακχάρου αίματος όταν τα ΜΣΑΦ προστίθενται στη θεραπεία ή διακόπτονται.

**θ) Αντιϋπερτασικά**

Τα ΜΣΑΦ εξουδετερώνουν την δράση των αντιϋπερτασικών φαρμάκων, ιδιαίτερα των β-αναστολέων (αύξηση αρτηριακής πίεσης κατά 5-6 mm Hg).

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ :

- Προσοχή στη χορήγηση ΜΣΑΦ σε υπερτασικούς ασθενείς, ιδιαίτερα ηλικιωμένους
- Συχνή παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης
- Προτίμηση σε εκλεκτικούς αναστολείς της COX2

**ι) Φαινοτοΐνη**

Τα ΜΣΑΦ αυξάνουν πιθανώς τις δράσεις της φαινοτοΐνης.

ΣΥΣΤΑΣΗ : Αποφυγή συγχορήγησης της φαινοτοΐνης με ΜΣΑΦ.

**ια) Αντιβιοτικά (κινολόνες)**

Η συγχορήγηση των ΜΣΑΦ με κινολόνες συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο σπασμών

**3. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΑ ΟΠΟΙΑ ΑΠΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΤΑ ΜΣΑΦ****ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΜΕ ΜΣΑΦ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ****Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

- Ασπιρίνη/μη ακετυλιωμένα παράγωγα σαλικυλικού οξέος (*σαλικυλική χολίνη, σαλικυλικό οξύ, σαλσαλάτη*)
- ΜΣΑΦ με μακρότερο ΧΗΖ (*π.χ. διφλουνιζάλη, ναπροξένη, ιμπουπροφαί-νη, κετοπροφαίνη, πιροξικάμη, ναβουμετόνη, COX-2i*)
- ΜΣΑΦ με βραχύ ΧΗΖ (*προεγχειρητικά*)

**Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα**

- Ασπιρίνη (*ιδιαίτερα στον συστηματικό τύπο*)
- Τολμετίνη
- Ναπροξένη
- Ιμπουπροφαίνη
- Η ινδομεθακίνη συνιστάται να αποφεύγεται, γιατί συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές και αυξημένη θνητότητα, μπορεί όμως να χορηγηθεί όταν απο-τύχουν όλα τα άλλα ΜΣΑΦ

**Οστεοαρθρίτιδα**

- ΜΣΑΦ με βραχύ ΧΗΖ (*διφλουνιζάλη, ιμπουπροφαίνη, κετοπροφαίνη, ναπροξένη, δικλοφενάκη*)
- Ινδομεθακίνη (*εάν τα άλλα ΜΣΑΦ δεν έχουν αποτέλεσμα*)
- COX-2i

**Οξεία ουρική/ψευδουρική αρθρίτιδα**

- Ινδομεθακίνη (*ΜΣΑΦ εκλογής*)
- Άλλα ΜΣΑΦ (*ναπροξένη, ιμπουπροφαίνη, COX-2i*), επί δυσανεξίας ή αντενδείξεων της θεραπείας με ινδομεθακίνη

**Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα**

- Ινδομεθακίνη (ΜΣΑΦ εκλογής)
- Σουλινδάκη
- Πιροξικάμη

**Ψωριασική αρθρίτιδα/σύνδρομο Reiter:**

- Ινδομεθακίνη
- Εάν δεν έχει αποτέλεσμα, μπορεί να χορηγηθεί ένα άλλο ΜΣΑΦ

**Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος**

Μπορεί να χορηγηθεί οποιοδήποτε ΜΣΑΦ, πλήν της ιμπουπροφαίνης και της ναπροξένης, γιατί συνδέονται συχνότερα με άσηπτη μηνιγγίτιδα, και της ινδομεθακίνης, λόγω της δυνητικής νεφροτοξικής της δράσης.

**5. ΗΛΙΚΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

**Τα παιδιά** ανέχονται καλύτερα την ασπιρίνη, την ιμπουπροφαίνη, την ναπροξένη και την τολμετίνη.

**Οι ηλικιωμένοι** συνιστάται να αποφεύγουν ΜΣΑΦ με μακρό ΧΗΖ ή/και με γνωστή ελκογόνο δράση (π.χ. πιροξικάμη, αζαπροπαζόνη, ινδομεθακίνη)

**6. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΜΣΑΦ****Α) ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Οι χρήστες ΜΣΑΦ έχουν 2πλάσιο κίνδυνο νοσηλείας λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF).

Οι καρδιοπαθείς που παίρνουν ΜΣΑΦ νοσηλεύονται 10 φορές συχνότερα λόγω CHF. Ο κίνδυνος CHF αυξάνεται σε ασθενείς που παίρνουν μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ και για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Τα ΜΣΑΦ ευθύνονται για το 20% των περιπτώσεων νοσηλείας λόγω CHF.

Οι ασθενείς ηλικίας >55 ετών που παίρνουν ΜΣΑΦ ταυτόχρονα με διουρητικά έχουν 2πλάσιο κίνδυνο να νοσηλευθούν σε νοσοκομείο λόγω CHF<sup>14</sup>.

Δεν υπάρχει απόδειξη ότι τα κλασικά ΜΣΑΦ προστατεύουν από τα καρδιαγγειακά επεισόδια<sup>20</sup>. Σύμφωνα με μελέτη 165.000 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, τα κλασικά ΜΣΑΦ δεν αποτρέπουν τον κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου μυοκαρδιακού εμφράκτου<sup>10</sup>. Παρόμοια, σε 4.975 ασθενείς με ιστορικό ενός μυοκαρδιακού εμφράκτου τα ΜΣΑΦ (περιλαμβανομένης της ιμπουπροφαίνης) δεν απέτρεψαν τα νέα έμφρακτα<sup>11</sup>.

Σύμφωνα με άλλη μελέτη 1.055 ατόμων με μη θανατηφόρο έμφρακτο του μυοκαρδίου, τα ΜΣΑΦ φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο του εμφράκτου σε άτομα που δεν παίρνουν προληπτικά ασπιρίνη, αλλά δεν παρέχουν επιπρόσθετη προφύλαξη στους χρήστες ασπιρίνης<sup>16</sup>.

Η σελεκοξίμη δεν συνοδεύεται από καρδιαγγειακά επεισόδια σε αυξημένη συχνότητα συγκριτικά με τα κλασικά ΜΣΑΦ<sup>24</sup>. Πάντως, οι περισσότεροι ασθενείς στη μελέτη CLASS έπασχαν από οστεοαρθρίτιδα και δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αντίθετα, στη μελέτη VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study), η ροφεκοξίμη μελετήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι θεωρούνται σήμερα ότι έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>27</sup>.

Σύμφωνα με την CSM (Committee on Safety of Medicines)<sup>7</sup>, οι κοξίμπες, σαν τάξη φαρμάκων, μπορεί να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (δηλ. μυοκαρδιακό έμφρατο και εγκεφαλικό επεισόδιο), συγκριτικά με placebo και μερικά κλασικά ΜΣΑΦ. Ο κίνδυνος αυτός

μπορεί να είναι μεγαλύτερος με την αύξηση της δόσης και της διάρκειας έκθεσης στο ΜΣΑΦ.

Ο ακριβής κίνδυνος των θρομβωτικών επεισοδίων δεν μπορεί να προσδιορισθεί, αλλά θεωρείται απίθανο να υπερβαίνει το ένα επιπλέον σοβαρό θρομβωτικό επεισόδιο ανά 100 έτη ασθενών<sup>7</sup>.

Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο<sup>7</sup>, γι' αυτό και οι κοξίμπες αντενδείκνυνται σε ασθενείς με εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια ή εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα και σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε άτομα με παράγοντες κινδύνου καρδιοπάθειας (δηλ. σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) η ισορροπία γαστρεντερικού και καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από την αναγραφή μιάς κοξίμπης.

Οι ασθενείς που χρειάζονται μικρές δόσεις ασπιρίνης γενικά δεν πρέπει να θεραπεύονται με κοξίμπες, δεδομένου ότι το όφελος για το γαστρεντερικό δεν έχει προσδιορισθεί στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών από τα ΜΣΑΦ και χρειάζονται θεραπεία με ΜΣΑΦ σε συνδυασμό με μικρές δόσεις ασπιρίνης για καρδιοπροφύλαξη η ασπιρίνη δεν πρέπει να διακόπτεται. Στη θέση της ακόμα μπορεί να χορηγηθεί παρακεταμόλη με/ή χωρίς κωδεΐνη. Εάν η θεραπεία με ΜΣΑΦ θεωρείται απαραίτητη μπορεί να χορηγηθεί ένα ΜΣΑΦ με μικρότερη εκλεκτικότητα για την COX-2 (π.χ. ναπροξένη, αλλ'όχι ιμπουπροφαίνη), σε συνδυασμό με έναν γαστροπροστατευτικό παράγοντα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Όλα τα ΜΣΑΦ έχουν παρόμοιους κινδύνους από το καρδιαγγειακό, αλλά μερικά (ναπροξένη 500 bid, σελεκοξίμπη 200 mg qd) είναι πιθανώς ασφαλέστερα από άλλα (π.χ. ροφεκοξίμπη, βαλντεκοξίμπη, δικλοφενάκη, ιμπουπροφαίνη)
- Ο κίνδυνος των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τα ΜΣΑΦ είναι μεγαλύτερος σε άτομα υψηλού κινδύνου ή θεραπευόμενα με μεγαλύτερες δόσεις και για μακρό χρονικό διάστημα

## Β) ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Οι χρήστες ΜΣΑΦ έχουν 2πλάσια πιθανότητα αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης >140 mmHg<sup>4</sup>.

Οι υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας >65 ετών έχουν κατά 66% αυξημένη πιθανότητα να αρχίσουν αντιυπερτασική θεραπεία<sup>13</sup>.

Οι υπερτασικοί ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία με ΜΣΑΦ πρέπει να παρακολουθούν τακτικά την αρτηριακή τους πίεση, δεδομένου ότι τα ΜΣΑΦ μπορεί να επιδεινώσουν την υπέρταση και να προκαλέσουν οίδημα<sup>27</sup>.

Εάν η υπέρταση είναι δύσκολο να τεθεί υπό έλεγχο και το ΜΣΑΦ, απαραίτητο, στη θέση των κοξιμπών μπορεί να χορηγηθεί ένα κλασικό ΜΣΑΦ (σε συνδυασμό με γαστροπροστασία, εάν ο ασθενής έχει ιστορικό πεπτικού έλκους)<sup>28</sup>.

Η ετορικοξίμπη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ανεξέλεγκτη υπέρταση<sup>7</sup>, δεδομένου ότι ενδέχεται να αυξάνει την αρτηριακή πίεση συχνότερα και περισσότερο από τις άλλες κοξίμπες και τα κλασικά ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις.

## Γ) ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΝΣ

Στους ηλικιωμένους, η χρήση των ΜΣΑΦ συνδέεται με 2πλάσιο κίνδυνο αμνησίας<sup>22</sup>.

#### **Δ) ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ**

Οι COX-2i (ιδιαίτερα η βαλντεκοξίμπη) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δερματικών αντιδράσεων<sup>9</sup>.

**ΣΥΣΤΑΣΗ:** Εάν οι δερματικές αντιδράσεις επιδεινώνονται οι COX-2i πρέπει να διακόπτονται ή να αντικαθίστανται με ένα κλασικό ΜΣΑΦ.

#### **Ε) ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ**

Στους ηλικιωμένους, τα ΜΣΑΦ συνδέονται με αυξημένο (κατά 60%) ή 4πλάσιο κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας<sup>12</sup>.

Και τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ και οι COX-2i μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (κατακράτηση νατρίου και περιφερικό οίδημα)<sup>29</sup>.

Η σελεκοξίμπη (σε δόση 800 mg/24ωρο) συνδέεται λιγότερο συχνά με νεφρική δυσλειτουργία από την ιμπουπροφαίνη και την δικλοφενάκη.

#### **ΣΤ) ΓΑΣΤΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ**

Σοβαρές γαστρεντερικές επιπλοκές παρουσιάζουν 13/1.000 ασθενείς με ΡΑ που παίρνουν ΜΣΑΦ επί 1 χρόνο<sup>23</sup>.

Τα ΜΣΑΦ έχουν αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας και σε άτομα που δεν θεωρούνται υψηλού κινδύνου. Αυτό μεταφράζεται σε 5πλάσια αύξηση του κινδύνου αυτού σε άτομα που θεραπεύονται με ΜΣΑΦ για μυοσκελετικούς πόνους<sup>19</sup>.

Τα ΜΣΑΦ ευθύνονται για 107.000 νοσηλείες και 16.500 θανάτους/έτος λόγω σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών στις ΗΠΑ.

Το 90% των σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών εμφανίζεται χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα.

Σε ηλικιωμένα άτομα τα ΜΣΑΦ συνδέονται με 4πλάσιο κίνδυνο νοσηλείας λόγω πεπτικού έλκους, δηλ. στους ηλικιωμένους το 1/3 των πεπτικών ελκών συνδέονται με τα ΜΣΑΦ<sup>26</sup>.

#### **ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΣΑΦ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΓΑΣΤΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ<sup>5, 15</sup>**

##### **Μικρότερος κίνδυνος:**

- Ιμπουπροφαίνη

##### **Ενδιάμεσος κίνδυνος:**

- Δικλοφενάκη
- Ναπροξένη
- Κετοπροφαίνη
- Πιροξικάμη
- Ινδομεθακίνη

##### **Μεγάλος κίνδυνος:**

- Αζαπροπαζόνη

##### **Εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2I**

Οι COX-2i είναι ασφαλέστεροι από τους COX-1i στο ΓΕΣ, αν και αυτοί συνδέονται με σοβαρές και θανατηφόρες ΓΕ επιπλοκές<sup>6</sup>.

Ο κίνδυνος της γαστροτοξικότητας ενός ΜΣΑΦ μειώνεται όσο αυξάνεται η εκλεκτικότητά του για την COX-2<sup>24, 2, 17</sup>

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΟΒΑΡΩΝ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΜΣΑΦ

- Ηλικία ασθενούς >65 ετών
- Ιστορικό γαστρο12δακτυλικού έλκους, γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης
- Συγχορήγηση φαρμάκων συνδεόμενων με αυξημένη συχνότητα ΑΕ από το ανώτερο ΓΕΣ (αντιπηκτικά, ασπιρίνη – ακόμα και σε μικρές δόσεις – και κορτικοειδή)
- Σοβαρά συνυπάρχοντα νοσήματα (καρδιαγγειακά νοσήματα, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση)
- Μεγάλη διάρκεια θεραπείας με ΜΣΑΦ
- Θεραπεία με τις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις ΜΣΑΦ

### Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου γαστρεντερικών επιπλοκών από τα ΜΣΑΦ:

- Παρουσία ελικοβακτηριδίου πυλωρού – προσπάθεια εκρίζωσης<sup>3</sup>.
- Κατάχρηση οινόπνευματος
- Βαρείς καπνιστές

## ΠΡΟΛΗΨΗ ΓΑΣΤΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΣΑΦ

- Προσεκτική επιλογή ασθενών που έχουν ανάγκη θεραπείας με ΜΣΑΦ
- Παρακεταμόλη με/ή χωρίς κωδεΐνη (αντί των ΜΣΑΦ)
- Εναρξη ΜΣΑΦ με χαμηλές δόσεις
- ΜΣΑΦ χορηγούμενα – απορροφώμενα από άλλες, εκτός του στόματος, οδούς
- Αποφυγή συνδυασμών ΜΣΑΦ μεταξύ τους
- Προτίμηση σε ΜΣΑΦ με βραχύ ΧΗΖ και μικρότερη γαστροτοξικότητα
- Γαστροπροστατευτικά φάρμακα

## ΓΑΣΤΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ – ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

### Φάρμακα που προστατεύουν από την γαστροτοξικότητα των ΜΣΑΦ :

1. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI)
2. Συνθετικές προσταγλανδίνες (μισοπροστόλη)
3. Αναστολείς H<sub>2</sub> υποδοχέων

#### Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Είναι γενικά τα γαστροπροστατευτικά εκλογής.

Μειώνουν τον κίνδυνο των ενδοσκοπικών γαστρικών ελκών κατά 63% και των δωδεκαδακτυλικών, κατά 81%<sup>21</sup>

#### Συνθετικές προσταγλανδίνες

Η μισοπροστόλη, σε μικρές δόσεις, είναι λιγότερο αποτελεσματική και περισσότερο τοξική από τους PPI<sup>18</sup>.

Σε μεγάλες δόσεις (800 μg/24ωρο) μειώνει τον κίνδυνο των ελκών κατά 80%<sup>25</sup>, αλλά έχει συχνές γαστρεντερικές επιπλοκές, κυρίως διάρροια. Ακόμα, μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ενδοσκοπικών γαστρικών ελκών κατά 75% και δωδεκαδακτυλικών ελκών, κατά 78% σε ασθενείς θεραπευόμενους με ΜΣΑΦ<sup>21</sup>.

#### H<sub>2</sub> αναστολείς

Στις βασικές δόσεις (= ρανιτιδίνη 150 mg/12ωρο) μειώνουν τον κίνδυνο των 12δακτυλικών ελκών κατά 64% και, σε διπλάσιες δόσεις, των γαστρικών ελκών κατά 56%<sup>21</sup>, αλλά δεν είναι γνωστή η αποτελεσματικότητά τους στη μείωση των επιπλοκών του έλκους.

Μόνον η μισοπροστόλη, η ομεπραζόλη, η λανσοπραζόλη, η παντοπραζόλη και η εσομεπραζόλη



έχουν εγκριθεί για την προφύλαξη και επούλωση των γαστρικών και 12δακτυλικών ελκών από τα ΜΣΑΦ<sup>1</sup>.

## ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Πριν από την αναγραφή ενός ΜΣΑΦ πρέπει να παίρνεται ένα στοιχειώδες ιστορικό και να εφαρμόζονται κατά γράμμα οι απόλυτες ενδείξεις και αντενδείξεις
- Τα ΜΣΑΦ μπορεί να χορηγηθούν περιστασιακά από οποιονδήποτε γιατρό, η μακροχρόνια όμως χορήγησή τους, ιδιαίτερα σε ομάδες υψηλού κινδύνου, πρέπει να γίνεται από γιατρούς εξοικειωμένους με τις αλληλεπιδράσεις, την πρόληψη και την αντιμετώπιση των επιπλοκών τους
- Κάθε ασθενής που κρίνεται απαραίτητο να θεραπευθεί με ΜΣΑΦ πρέπει να κάνει ένα στοιχειώδη εργαστηριακό έλεγχο σε ασθενείς μακροχρόνια θεραπευόμενους με ΜΣΑΦ ο έλεγχος αυτός πρέπει να γίνεται κατά τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. κάθε 2 μήνες)
- Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους δυνητικούς κινδύνους των ΜΣΑΦ και η αλόγιστη χρήση των ΜΣΑΦ να αποθαρρύνεται
- Πρέπει πάντα αναζητούνται εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις (π.χ. ενδοαρθρικές εγχύσεις – τοπικές διηθήσεις κορτιζόνης, απλά αναλγητικά, φυσιοθεραπεία, κλπ.) πριν αποφασισθεί θεραπεία με ΜΣΑΦ
- **Σε άτομα με νεφρική, καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια** πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία πριν και στη διάρκεια της θεραπείας. Υπόψη ότι και τα κλασικά ΜΣΑΦ και οι COX-2i μπορεί να επιδεινώσουν την νεφρική λειτουργία (κατακράτηση του νατρίου και ήπιο περιφερικό οίδημα)<sup>29</sup>. Εάν η κατάσταση του ασθενούς επιδεινωθεί, το ΜΣΑΦ πρέπει να διακόπτεται.
- **Οι ασθενείς με υπέρταση ή/και ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας** που θεραπεύονται με ΜΣΑΦ πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή. Εάν οι καταστάσεις αυτές επιδεινωθούν, τα ΜΣΑΦ πρέπει να διακόπτονται
- **Ο κίνδυνος των επιπλοκών των ΜΣΑΦ είναι δόσο-εξαρτώμενος**, γι' αυτό και η αύξηση της δόσης ενός ΜΣΑΦ πρέπει να γίνεται με προσοχή και να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές θεραπείες εάν δεν αυξηθεί η αποτελεσματικότητα
- **Οι κοξίμπες συνδέονται με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις**<sup>9</sup>. Εάν οι αντιδράσεις αυτές εμφανισθούν, οι κοξίμπες πρέπει να διακόπτονται. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ένα κλασικό ΜΣΑΦ
- **Ρωτήστε για γαστρεντερικά συμπτώματα** σε ηλικιωμένα άτομα (ιδιαίτερα τις πρώτες εβδομάδες), σε ασθενείς που παίρνουν μικρές δόσεις ασπιρίνης ή έχουν ιστορικό γαστρεντερικού νοσήματος

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

«...Το ιδανικό μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο είναι εκείνο το οποίο χορηγείται όσο το δυνατόν λιγότερο συχνά (π.χ. μία φορά την ημέρα, ή, ακόμα καλύτερα, μία φορά την εβδομάδα), είναι αποτελεσματικό σ' όλους τους αρρώστους και αβλαβές για το γαστρεντερικό και τα άλλα όργανα. Τέτοιο όμως φάρμακο δεν έχει ακόμα ανακαλυφθεί, ούτε και στα πιο τρελλά όνειρά μας...»

(Sir Dudley Hart ελεύθερη απόδοση)

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. BNF 48 (2004) British National Formulary. 48th edn. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
2. Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., et al. (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 343(21), 1520-1528.
3. Chan, F. K., et al. "Eradication of *Helicobacter Pylori* and Risk of Peptic Ulcers in Patients Starting Long-Term Treatment With Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: a Randomised Trial." *Lancet* 359.9300 (2002): 9-13.
4. Chrischilles, E. A., and R. B. Wallace. "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Blood Pressure in an Elderly Population." *J Gerontol* 48.3 (1993): M91-6.
5. CSM (2002) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastrointestinal (GI) safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 28(Apr), 5.
6. CSM (2003) Reminder: gastrointestinal toxicity and NSAIDs. *Current Problems in Pharmacovigilance* 29(Sept), 8-9.
7. CSM (2005) Updated advice on the safety of selective cox-2 inhibitors. Committee on Safety of Medicines.
8. Dalton, S.O., Johansen, C., Mellekjær, L., et al. (2003) Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Archives of Internal Medicine* 163(1), 59-64.
9. EMEA (2004) Committee for proprietary medicinal products (CPMP) opinion following an article 31 referral: for all medicinal products containing celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib or valdecoxib. Annex I. Evaluation of Medicines for Human Use: EMEA/CPMP/1747/04A. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
10. Garcia Rodriguez, L.A., Varas, C., and Patrono, C. (2000) Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epi-demiology* 11(4), 382-387.
11. Garcia Rodriguez, L.A.M., Varas-Lorenzo, C., Maguire, A., and Gonzalez-Perez, A. (2004) Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation* 109(24), 3000-3006.
12. Griffin, M. R., A. Yared, and W. A. Ray. "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons." *Am J Epidemiol* 151.5 (2000): 488-96.
13. Gurwitz, J. H., et al. "Initiation of Antihypertensive Treatment During Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy." *JAMA* 272.10 (1994): 781-6.
14. Heerdink, E. R., et al. "NSAIDs Associated With Increased Risk of Congestive Heart Failure in Elderly Patients Taking Diuretics." *Arch Intern Med* 158.10 (1998): 1108-12.
15. Henry, D., Lim, L.L., Garcia-Rodriguez, L.A., et al. (1996) Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *British Medical Journal* 312(7046), 1563-1566.
16. Kimmel, S.E., Berlin, J.A., Reilly, M., et al. (2004) The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of non-fatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *Journal of the American College of Cardiology* 43(6), 985-990.
17. Laine, L., Connors, L.G., Reicin, A., et al. (2003) Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 124(2), 288-292.
18. NICE (2004) Dyspepsia: management of dyspepsia in adults in primary care: NICE guideline. Clinical Guideline 17. National Institute for Clinical Excellence.
19. North of England Dyspepsia Guideline Development Group (2004) Dyspepsia: managing dys-

- pepsia in adults in primary care: full guideline. Centre for Health Services Research.
20. Nurmohamed, N.T., van Halm, V.P., and Dijkmans, B.A.C. (2002) Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs* 62(11), 1599-1609.
  21. Rostom, A., Dube, C., Wells, G. et al. (2004) Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). The Cochrane Library (Issue 2). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
  22. Saag, K. G., et al. "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Cognitive De-cline in the Elderly." *J Rheumatol* 22.11 (1995): 2142-7.
  23. SIGN (2000) Management of early rheumatoid arthritis. Report no. 48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
  24. Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J.L., et al. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 284(10), 1247-1255.
  25. Silverstein, F.E., Graham, D.Y., Senior, J.R., et al. (1995) Misoprostol re-duces serious gastro-intestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 123(4), 241-249.
  26. Singh, G., and D. Rosen Ramey. "NSAID Induced Gastrointestinal Complications: the ARAMIS Perspective--1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System." *J Rheumatol Suppl* 51 (1998): 8-16.
  27. van Doornum, S., McColl, G., and Wicks, I.P. (2002) Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis & Rheumatism* 46(4), 862-873.
  28. Wolfe, F., Zhao, S., and Pettitt, D. (2004) Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *Journal of Rheumatology* 31(6), 1143-1151.
  29. Zhao, S.Z., Reynolds, M.W., Lejkowith, J., et al. (2001) A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety data-base. *Clinical Therapeutics* 23(9), 1478-1491.

